



NOTA TÉCNICA NÚMERO 374

Solicitante: Juiz Dr. Emilio de Medeiros
Viana da 15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo:

0892492-45.2014.8.06.0001

Data: 25/02/2020

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas-----	2-7
3. Eficácia do medicamento-----	7-12
4. Evidências científicas-----	12-17
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	17-18
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	18
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	18
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	19
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	20
10. Custo da medicação-----	20-21
11. Conclusões-----	22
12. Questionamentos do Magistrado	22-29
13. Referências-----	29-32



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se do paciente F.C.O.Sales segundo relatório médico portador de Cardiopatia Hipertrófica Obstrutiva, Angina estável, Dislipidemia e HAS evoluindo com ICC Classe funcional II, solicitado os seguintes medicamentos de uso oral contínuo:

Diltiazem 60mg 02cp ao dia

Anlodipina 5mg 01cp ao dia

Ivabradina (Procoralan®) 7,5mg 01cp ao dia

Metoprolol (Selozok®) 100mg 01cp ao dia

Ácido acetilsalicílico (Aspirina® prevent) 100mg 01cp ao dia

Rosuvastatina 10mg 01cp ao dia.

2) Considerações teóricas

A IC é uma síndrome de diagnóstico clínico, baseado em achados da história clínica, exame físico e métodos complementares. Dentre as ferramentas que auxiliam o diagnóstico estão os escores diagnósticos, o raio-x de tórax, o eletrocardiograma de repouso, o ecocardiograma e a dosagem sérica do peptídeo natriurético (BNP) ou a sua porção N-terminal (NTpró-BNP). O relatório médico infelizmente não disponibiliza história clínica, nem exame físico, nem tão pouco exames laboratoriais ou de imagem do paciente em questão apenas a prescrição medicamentosa (receita médica)

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença caracterizada pela hipertrofia (desenvolvimento excessivo) do músculo do coração. A hipertrofia do coração pode ocorrer em pessoas com hipertensão não controlada. O coração responde ao estímulo da pressão alta aumentando de tamanho. Na



cardiomiopatia hipertrófica, porém, a hipertrofia do coração acontece sozinha, ou seja, sem qualquer fator que estimule seu desenvolvimento e geralmente está associada a fatores genéticos. Segundo a literatura médica, a doença afeta 1 a cada 500 pessoas. Em uma parte dos casos, o aumento anormal do volume do coração gera uma obstrução que afeta o fluxo sanguíneo. Os sintomas mais comuns são falta de ar, desmaios (geralmente durante ou após esforços físicos), dor no peito (durante ou após atividade física). A cardiomiopatia hipertrófica pode causar arritmia e levar à morte súbita. É uma das principais causas de morte súbita em atletas jovens. O diagnóstico é feito com base na avaliação clínica e no resultado de exames, particularmente o ecocardiograma.

Segundo Marco Aurélio D. da Silva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de São Paulo o tratamento clínico dos pacientes com CMH visa, fundamentalmente, identificar os subgrupos de maior risco de morte súbita (MS), prevenir sua ocorrência, tanto quanto possível, aumentar a expectativa de vida e aliviar os sintomas, melhorando a qualidade de vida. A possibilidade de se prevenir a MS e o meio mais eficaz de consegui-lo é ainda objeto de polêmica, uma vez não se ter, até o momento, demonstrado que quaisquer dos recursos terapêuticos disponíveis sejam significativamente eficazes na sua prevenção ou influam de forma significativa na história da doença.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia em sua **Diretriz de Doença Coronária Estável** a angina é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em quaisquer das seguintes regiões: tórax, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores. É tipicamente desencadeada ou agravada com a atividade física ou estresse emocional, e atenuada com uso de nitroglicerina e derivados. A angina usualmente



acomete portadores de DAC com comprometimento de, pelo menos, uma artéria epicárdica. Entretanto, pode também ocorrer em casos de doença cardíaca valvar, cardiomiopatia hipertrófica e hipertensão não controlada. Pacientes com coronárias normais e isquemia miocárdica relacionada ao espasmo ou disfunção endotelial também podem apresentar angina.

Os objetivos fundamentais do tratamento da DAC incluem: (1) prevenir o infarto do miocárdio e reduzir a mortalidade; (2) reduzir os sintomas e a ocorrência da isquemia miocárdica, propiciando melhor qualidade de vida.

Quanto à terapêutica medicamentosa, antiagregantes plaquetários, hipolipemiantes, em especial as estatinas, bloqueadores beta-adrenérgicos após IAM e Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina I (iECA) reduzem a incidência de infarto e aumentam a sobrevida, enquanto os nitratos, antagonistas dos canais de cálcio e trimetazidina reduzem os sintomas e os episódios de isquemia miocárdica, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Segundo a 7ª **Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial** da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a Hipertensão arterial (HAS) é condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco (FR), como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (DM). Mantém associação independente com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC), fatal e não fatal.



A abordagem terapêutica da PA elevada inclui medidas não medicamentosas e o uso de fármacos anti-hipertensivos, a fim de reduzir a PA, proteger órgãos-alvo, prevenir desfechos CV e renais. Medidas não medicamentosas têm se mostrado eficazes na redução da PA, apesar de limitadas pela perda de adesão a médio e longo prazo. Revisão sistemática de estudos com duração mínima de 12 a 24 meses, combinando intervenções dietéticas e atividade física de média a alta intensidade, em pacientes usando ou não medicações revelou redução da PAS e da PAD por período < 12 meses de -4,47 (-7,91 a -1,04) mmHg e de -1,10 (-2,39 a 0,19) mmHg, respectivamente. Para períodos de 12 a 24 meses, as reduções observadas foram de -2,29 (-3,81 a -0,76) mmHg e de -1,00 (-3,22 a 1,22) mmHg, respectivamente para PAS e PAD. O impacto direto dessas medidas sobre o risco de desfechos CV é incerto, os estudos são pequenos e breves e os efeitos sobre outros FR poderiam contribuir para a proteção CV. Por outro lado, resultados de estudos clínicos controlados e randomizados com uso de fármacos anti-hipertensivos placebo-controlados em hipertensos demonstraram claramente redução significativa de mortalidade CV, AVE, infarto do miocárdio e IC. Cabe destacar que a maioria desses estudos avaliou indivíduos com idade ≥ 55 anos, de alto risco CV e tempo de seguimento de 3 a 6 anos, limitando, portanto, a extrapolação desses benefícios para o tratamento de longo prazo e em pacientes com outras características. A decisão terapêutica deve basear-se não apenas no nível da PA, mas considerar também a presença de FR, LOA e/ou DCV estabelecida. O tratamento da Hipertensão arterial visa, em última análise, a redução da morbimortalidade CV. Há evidências científicas através de estudos clínicos de desfechos que mostram benefícios do tratamento realizado com o uso de diuréticos (DIU), bloqueadores beta-adrenérgicos (BB), bloqueadores dos



canais de cálcio (BCC), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA). Deve ser ressaltado que a maioria desses estudos utilizou medicamentos em associação. Com base nas informações disponíveis, a proteção observada não depende do tipo de fármaco empregado, mas fundamentalmente da redução da PA. Informações recentes através de meta-análises indicam que os benefícios obtidos com os BB são menores quando comparados aos dos demais grupos, devendo ser reservados para situações específicas. Com relação aos alfas bloqueadores e vasodilatadores diretos, não há informações efetivas sobre desfechos de morbimortalidade. Quanto aos inibidores diretos da renina, um único estudo de desfechos em pacientes diabéticos foi interrompido precocemente por ausência de benefícios e possibilidade de malefícios. Observa-se que os benefícios são maiores quanto maior o risco CV, mas ocorrem mesmo em pequenas elevações da PA.

Segundo Atualização da **Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose** (2017) da Sociedade Brasileira de Cardiologia a decisão para o início da terapia medicamentosa das dislipidemias depende do:

- Risco cardiovascular do paciente: em pacientes de muito alto ou alto risco cardiovascular, o tratamento da dislipidemia deve incluir medicamentos já em associação com as modificações do estilo de vida a serem propostas. Para os pacientes de risco moderado ou baixo, o tratamento será iniciado apenas com as medidas do estilo de vida, com a associação, em uma segunda etapa, de medicamentos, se necessário, para obtenção das metas definidas do LDL-c. O tempo de reavaliação após a implantação das medidas de modificações do estilo de vida pode ser de 3 a 6 meses.



- Tipo de dislipidemia presente: define a escolha da classe terapêutica. Os medicamentos hipolipemiantes costumam ser divididos nos que agem predominantemente nas taxas séricas de colesterol e naqueles que agem predominantemente nas taxas de triglicérides (TG).

Na hipercolesterolemia isolada, os medicamentos recomendados são as estatinas, que podem ser administradas em associação à ezetimiba, à colestiramina e, eventualmente, aos fibratos ou ao ácido nicotínico. Até o presente, a redução do LDL-c por inibidores da HMG-CoA redutase ou pelas estatinas permanece a terapia mais validada por estudos clínicos para diminuir a incidência de eventos cardiovasculares.

3) Eficácia do medicamento

Ivabradina é um inibidor específico da corrente If no nó sinusal. Como resultado, trata-se de uma droga exclusivamente redutora da frequência cardíaca, sem afetar os níveis pressóricos, a contratilidade miocárdica, a condução intracardíaca e a repolarização ventricular. Seu efeito ocorre ao esforço e no repouso. Em estudos de não inferioridade, sua eficácia antianginosa foi semelhante a do atenolol e a do anlodipino. O estudo BEAUTIFUL demonstrou que a ivabradina reduz a ocorrência de infarto, bem como a necessidade de revascularização, em um subgrupo de pacientes – aqueles com DAC associada à disfunção ventricular e com frequência cardíaca em repouso ≥ 70 bpm. No entanto, na população geral do estudo, incluindo indivíduos com menor frequência cardíaca em repouso e de até 60 bpm, não houve redução da ocorrência do desfecho primário, que era de morte cardiovascular, admissão hospitalar por IAM e insuficiência cardíaca. A ivabradina pode ser utilizada como alternativa em pacientes que não toleram betabloqueadores e naqueles com diabetes, pois não interfere no



metabolismo da glicose, e também como associada a betabloqueador. O principal efeito colateral é uma alteração visual, chamada de fosfenos, que corresponde a sensações de brilhos luminosos, especialmente ao sair de ambiente escuro para claro, o qual é reversível, na maioria das vezes, ao longo do tempo ou com a suspensão do uso do fármaco.

Ivabradina (PROCORALAN®) é indicado em bula aprovada pela ANVISA:

a) Tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável.

Ivabradina é indicada no tratamento sintomático da angina pectoris crônica estável na doença arterial coronariana de adultos com ritmo sinusal normal e frequência cardíaca ≥ 70 bpm.

Ivabradina é indicada:

- em adultos intolerantes ou que apresentem contraindicação ao uso de betabloqueadores.
- ou em combinação com betabloqueadores em pacientes inadequadamente controlados com a dose ótima de betabloqueadores.

b) Tratamento da insuficiência cardíaca crônica

A ivabradina é indicada no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica de classe NYHA classe II à IV (Classificação Funcional da Associação de Cardiologia de Nova York) nos pacientes com ritmo sinusal e frequência cardíaca ≥ 70 bpm, em combinação com terapia padrão incluindo betabloqueadores ou quando os betabloqueadores são contraindicados ou não tolerados, reduzindo sintomas, mortalidade cardiovascular, mortalidade por insuficiência cardíaca e hospitalização devido à piora da insuficiência cardíaca.

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia em pacientes com angina estável sintomática em uso de betabloqueadores, isoladamente ou associados a outros agentes antianginosos e frequência cardíaca > 60 bpm



tem Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B. Em pacientes com angina estável sintomática intolerantes ao uso de betabloqueadores, isoladamente ou associado a outros agentes antianginosos tem Grau de recomendação IIb, Nível de evidência B. Em pacientes com angina estável, disfunção de VE (FEVE < 40%) e frequência cardíaca ≥ 70 bpm em terapia clínica otimizada tem Grau de recomendação IIa, Nível de evidência B.

O cloridrato de **diltiazem** é indicado para tratamento de pressão alta, angina pectoris e coronariopatias acompanhadas ou não de pressão alta e/ou taquicardia. O cloridrato de diltiazem é um antianginoso, anti-hipertensivo e antiarrítmico. A vantagem de cloridrato de diltiazem em relação aos medicamentos semelhantes é que seu efeito ocorre de forma gradual, e isso o torna mais bem tolerado. O efeito se inicia cerca de 3 horas após ser tomado. **Não** deve-se usar cloridrato de diltiazem se tiver problema no sistema que controla o ritmo do coração (nó sinusal) e/ou bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, a não ser que esteja usando marca-passo; insuficiência cardíaca congestiva descompensada; diminuição acentuada das batidas do coração; alergia a substância ativa ou a qualquer componente da fórmula.

O **anlodipino** é um inibidor do influxo do íon de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio para o interior da musculatura lisa cardíaca e vascular. O anlodipino é indicado como fármaco de primeira linha no tratamento da hipertensão, podendo ser utilizado na maioria dos pacientes como agente único de controle da pressão sanguínea. Pacientes que não são adequadamente controlados com um único agente anti-hipertensivo podem ser beneficiados com a adição de anlodipino, que tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, alfa bloqueadores, agentes



betabloqueadores adrenérgicos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). O besilato de anlodipino é indicado no tratamento da isquemia miocárdica como fármaco de primeira linha, devido tanto à obstrução fixa (angina estável) como ao vasoespasm/vasoconstrição (angina de Prinzmetal ou angina variante) da vasculatura coronária. O besilato de anlodipino pode ser utilizado em situações clínicas sugestivas, mas não confirmadas, de possível componente vasoespástico/vasoconstritor. Pode ser utilizado isoladamente, como monoterapia, ou em combinação com outros fármacos antianginosos em pacientes com angina refratária a nitratos e/ou doses adequadas de betabloqueadores.

Selozok[®] (succinato de **metoprolol**) pertence a uma classe de medicamentos chamada betabloqueadores, que age reduzindo o esforço do coração e é indicado para tratamento da Hipertensão arterial (pressão alta) - redução da pressão arterial, da morbidade e do risco de mortalidade de origem cardiovascular e coronária (incluindo morte súbita); Angina do peito; Adjuvante na terapia da insuficiência cardíaca crônica sintomática, leve a grave: aumento da sobrevida, redução da hospitalização, melhora da função ventricular esquerda, melhora na classe funcional da New York Heart Association (NYHA) e melhora na qualidade de vida; Alterações do ritmo cardíaco, incluindo especialmente taquicardia supraventricular; Tratamento de manutenção após infarto do miocárdio; Alterações cardíacas funcionais com palpitações; Prevenção de crises de enxaqueca.

O **Ácido Acetilsalicílico** (Aspirina[®] prevent) inibe a agregação plaquetária bloqueando a síntese do tromboxano A2 nas plaquetas. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição irreversível da ciclooxigenase (COX-1). Esse efeito inibitório é especialmente acentuado nas plaquetas, porque estas não são



capazes de sintetizar novamente essa enzima. Acredita-se que o Ácido Acetilsalicílico tenha outros efeitos inibitórios sobre as plaquetas. Por essa razão é usado para várias indicações relativas ao sistema vascular. O Ácido Acetilsalicílico pertence ao grupo dos fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais, com propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias.

Aspirina® Prevent é indicada para diminuir o agrupamento das plaquetas, principalmente:

- na angina de peito instável (dor no peito causada pela má circulação do sangue nas artérias coronárias);
- no infarto agudo do miocárdio;
- para redução do risco de novo infarto em doentes que já sofreram infarto (prevenção de reinfarto);
- após cirurgias ou outras intervenções nas artérias (por ex., cirurgia de ponte de safena);
- para evitar a ocorrência de distúrbios transitórios da circulação cerebral (ataque de isquemia cerebral transitória) e de infarto cerebral após as primeiras manifestações (paralisia transitória da face ou dos músculos dos braços ou perda transitória da visão).

A **rosuvastatina** cálcica é um fármaco hipolipemiante que inibe uma enzima importante para a fabricação do colesterol pelo organismo, chamada HMG-CoA redutase, portanto, o uso contínuo de rosuvastatina cálcica reduz o nível de lipídios no sangue, principalmente colesterol e triglicérides.

Em pacientes adultos com hipercolesterolemia (nível elevado de colesterol no sangue) rosuvastatina cálcica é indicado para:

- Redução dos níveis de LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumentar o HDL-colesterol em pacientes com



hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia mista (níveis elevados ou anormais de lipídios no sangue) (Fredrickson tipos IIa e IIb). A rosuvastatina cálcica também diminui ApoB, não-HDL-C, VLDL-C, VLDL-TG, e as razões LDL-C/HDL-C, Ctotal/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nestas populações.

- Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (nível elevado de triglicérides no sangue) (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV).
- Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como auxiliar a dieta e a outros tratamentos para redução de lipídios (por ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes.
- Retardar ou reduzir a progressão da aterosclerose.

4) Evidências científicas

Em relatório pelo CONITEC “onde foram avaliados 15 estudos, dentre os quais um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo no qual se incluíram 6.500 indivíduos com insuficiência cardíaca crônica em estágio funcional NYHA II a IV e frequência cardíaca ≥ 70 bpm. O tratamento com ivabradina em dose média de 6 mg duas vezes ao dia em associação a betabloqueadores por 23 meses diminuiu o risco de internação por piora no quadro de insuficiência cardíaca em 26%, ao que se associa um NNT de 20 (IC 95% 15 a 31). O medicamento não demonstrou efeito no desfecho primário mortalidade por causas cardiovasculares como também não se observou diminuição de risco de mortalidade por todas as causas. Observou-se uma diminuição no risco de mortalidade por insuficiência



cardíaca, desfecho secundário, embora associada à imprecisão importante, em função das baixas taxas de eventos e do amplo intervalo de confiança (NNT 83, IC 95% 52 a 333). Por meio de outros estudos sugere-se que o medicamento tenha efeitos na reversão do remodelamento cardíaco associada à progressividade da doença, diminuição de biomarcadores relacionados à insuficiência cardíaca e na diminuição da pós-carga cardíaca, melhorando o funcionamento ventricular e acoplamento ventrículo arterial, sem, entretanto, interferir na função renal. Identificaram-se efeitos na diminuição da frequência cardíaca e da variação da frequência cardíaca. O uso do medicamento está associado a um NNH de 58 (no período de dois anos) em relação ao desfecho fibrilação atrial em indivíduos com frequência cardíaca maior que 70 bpm.”

Segundo Diretriz da **ESC (European Society of Cardiology)** de 2016 sobre o tratamento da IC (Insuficiência Cardíaca) a ivabradina diminui a frequência cardíaca através da inibição do canal If no nó sinusal e, portanto, deve ser usada apenas em pacientes com ritmo sinusal. A ivabradina reduziu o desfecho combinado de mortalidade ou hospitalização por IC (Insuficiência cardíaca) em pacientes com ICFeR (IC com FE reduzida) ou FEVE (Fração de ejeção do ventrículo esquerdo) sintomática $\leq 35\%$, em ritmo sinusal e com frequência cardíaca ≥ 70 batimentos por minuto (bpm) que foram hospitalizados por IC nos últimos 12 meses, recebendo tratamento com uma dose baseada em evidências de betabloqueador (ou dose máxima tolerada), um IECA (ou BRA= Bloqueadores de receptores da angiotensina) e uma ARM= antagonista do receptor mineralocorticóide).

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) aprovou a ivabradina para uso na Europa em pacientes com HFrEF com FEVE $\leq 35\%$ e em ritmo sinusal com frequência cardíaca em repouso ≥ 75 bpm, porque nesse grupo a ivabradina



conferiu um benefício de sobrevivência com base em uma análise retrospectiva de subgrupos solicitado pela EMA.

A Diretriz Européia (ESC) recomenda:

A ivabradina deve ser considerada para reduzir o risco de hospitalização por IC ou morte cardiovascular em pacientes sintomáticos com FEVE $\leq 35\%$, em ritmo sinusal e frequência cardíaca em repouso ≥ 70 bpm, apesar do tratamento com uma dose baseada em evidência de betabloqueador (ou dose máxima tolerada abaixo disso), IECA (ou BRA) e um MRA (ou BRA).

Classe IIa Nível B

A ivabradina deve ser considerada para reduzir o risco de hospitalização por IC e morte cardiovascular em pacientes sintomáticos com FEVE $\leq 35\%$, em ritmo sinusal e frequência cardíaca em repouso ≥ 70 bpm que não conseguem tolerar ou têm contra-indicação para um beta-bloqueador. Os pacientes também devem receber um ACE-I (ou BRA) e um ARM (ou BRA).

Classe IIa Nível C

Segundo **Diretriz do American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America(2017)** a ivabradina é um novo agente terapêutico que inibe seletivamente a corrente If no nó sinoatrial, proporcionando redução da frequência cardíaca. Um ECR demonstrou a eficácia da ivabradina na redução do desfecho composto de morte cardiovascular ou hospitalização por IC. O benefício da ivabradina foi impulsionado por uma redução na hospitalização por IC. O estudo incluiu pacientes com ICFer (classe II da NYHA II-IV, embora com apenas uma representação modesta da IC da classe IV da NYHA) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 35\%$, em ritmo sinusal com frequência cardíaca em repouso ≥ 70 batimentos por minuto. Os pacientes incluídos



incluíram um pequeno número de fibrilação atrial paroxística (<40% do tempo), mas de outra maneira no ritmo sinusal e um pequeno número experimentando estimulação ventricular, mas com ritmo sinusal predominante. Foram excluídos aqueles com infarto do miocárdio nos 2 meses anteriores. Os pacientes inscritos haviam sido hospitalizados por IC nos 12 meses anteriores e estavam em GDEM(*guideline-directed management and therapy*) estável por 4 semanas antes do início da terapia com ivabradina. O objetivo da ivabradina é diminuir a frequência cardíaca (o benefício presumido da ação), mas apenas 25% dos pacientes estudados estavam em doses ótimas de terapia com betabloqueadores. Dados os benefícios comprovados de mortalidade da terapia com betabloqueadores, é importante iniciar e aumentar a titulação desses agentes para atingir doses alvo conforme tolerado, antes de avaliar a frequência cardíaca em repouso para considerar a iniciação da ivabradina.

A Diretriz Americana recomenda:

A ivabradina pode ser benéfica para reduzir a hospitalização por IC em pacientes com ICFe crônico sintomático (NYHA classe II-III) estável (FEVE \leq 35%) que estão recebendo GDEM(*guideline-directed management and therapy*), incluindo um betabloqueador na dose máxima tolerada e em ritmo sinusal com frequência cardíaca de 70 bpm ou mais em repouso.

Segundo a **Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda do Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)** de 2018:

A frequência cardíaca (FC) elevada é um marcador de eventos em IC, podendo ser considerada um alvo terapêutico. A ivabradina inibe seletivamente a corrente If no tecido do nó sinoatrial, reduzindo a FC. No estudo SHIFT (*Ivabradine and outcomes in chronic heart failure*), a



ivabradina, quando adicionada ao tratamento medicamentoso usual em pacientes em ritmo sinusal, sintomáticos, com $FC \geq 70$ bpm e FEVE $\leq 35\%$ foi associada à redução do desfecho combinado de morte cardiovascular ou hospitalização por IC, redução de hospitalização total, redução de hospitalização por IC e morte por IC. No entanto, não observou-se efeito estatisticamente significativo sobre a mortalidade por qualquer causa. Metanálise também demonstrou benefício da ivabradina na mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC. Análises *post hoc* demonstraram benefício com ivabradina em diversos cenários clínicos: na doença pulmonar obstrutiva quando BB foi menos prescrito, com melhora de remodelamento reverso; nos pacientes sem adequada adesão ao tratamento; nos pacientes que não utilizavam BB, com sugestão de redução de mortalidade naqueles com $FC \geq 75$ bpm; e em pacientes chagásicos, com melhora da classe funcional, com relação de risco/benefício favorável. Em análise *post hoc* do estudo SHIFT, a ivabradina reduziu a re-hospitalização em pacientes que receberam ivabradina na fase vulnerável após alta hospitalar.

A incidência de efeitos colaterais no estudo SHIFT foi pequena no grupo ivabradina, mas 5% apresentaram bradicardia. A ivabradina foi associada a pequeno aumento na incidência de FA, e sua indicação deve ser repensada em pacientes que apresentam FA paroxística. Entretanto, ivabradina, em estudos preliminares, reduziu a FC na FA. A ivabradina não deve ser usada durante gravidez.

A Diretriz Brasileira recomenda a Ivabradina para disfunção de VE sintomática, em paciente com terapêutica otimizada, em ritmo sinusal e com $FC \geq 70$ bpm, para redução de hospitalização, morte cardiovascular e morte por IC. Classe IIA Nível de evidência B.



É inequívoco o benefício do uso prolongado das estatinas na prevenção de morte e novos eventos isquêmicos nos portadores de DAC, especialmente após SCA, e independente dos valores basais do colesterol. No entanto, segundo diretriz da Sociedade Européia de Cardiologia (ESC), o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) elevado é incomum na IC; pacientes com IC avançada geralmente apresentam baixas concentrações de lipoproteína de baixa densidade (LDL), o que está associado a um pior prognóstico. A rosuvastatina não reduziu os desfechos primários compostos de mortalidade / morbidade em dois grandes ensaios clínicos randomizados em pacientes com IC com ou sem Doença Isquêmica Cardíaca, mas também não aumentou o risco e pode ter reduzido hospitalizações. Portanto, não há evidências para recomendar o início de estatinas na maioria dos pacientes com IC. No entanto, em pacientes que já estão recebendo estatina para DAC, uma continuação dessa terapia pode ser considerada.

5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O Diltiazem não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS. Alternativamente, o SUS oferece: **anlodipino, nifedipino e verapamil (que fazem parte da mesma classe farmacológica do diltiazem), digoxina, propranolol, metoprolol, carvedilol, atenolol, enalapril, captopril, metildopa, losartana, amiodarona, propafenona, hidralazina, furosemida e isossorbida**, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

A rosuvastatina não está incluída na lista de Assistência Farmacêutica do SUS. O SUS disponibiliza outros fármacos da classe das estatinas, usado para tratar a hipercolesterolemia e prevenir doenças cardiovasculares através do componente especializado, a **pravastatina** sódica em comprimidos de 10mg, 20mg e 40mg assim como a **lovastatina** em comprimidos de 10mg,



20mg e 40mg e através do componente básico, a **sinvastatina** em comprimidos de 10mg, 20mg e 40mg.

O SUS não disponibiliza a Ivabradina para o tratamento farmacológico da IC, mas disponibiliza outras classes de medicamentos como: **Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), Antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II), Betabloqueadores, Antagonista da aldosterona, Hidralazina+isossorbida, Digitálico e Diuréticos.**

6) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento Diltiazem tem registro número 126750239.

O medicamento Anlodipina tem registro nº 103700372.

O medicamento Ivabradina (Procoralan®) tem registro número 1127800710103.

O medicamento Metoprolol (Selozok®) tem registro nº 1161800770106.

O medicamento Ácido acetilsalicílico (Aspirina® prevent) tem registro número 170560022.

A rosuvastatina tem Registro ANVISA nº 137640140.

7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Destaca-se que não há manifestação expressa da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS a respeito dos medicamentos diltiazem, ivabradina e rosuvastatina desta Nota Técnica para as patologias que acometem o autor até o momento.

Os membros da CONITEC presentes na 43ª reunião do plenário realizada nos dias 02 e 03/03/2016, apreciaram a proposta e com base nas evidências apresentadas mostrou-se que o efeito do medicamento Ivabradina é muito pequeno e conscrito à diminuição de internações com aumento de risco de



fibrilação atrial. Dessa forma, o plenário decidiu por unanimidade pela recomendação preliminar **não** favorável à incorporação.

8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento Diltiazem **não é fornecido pelo SUS**, não sendo, portanto disponível no serviço público nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).

O medicamento Anlodipino **é fornecido pelo SUS**, sendo, portanto disponível no serviço público em comprimidos de 5mg e 10mg e consta no Componente Básico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

O medicamento Ivabradina **não é fornecido pelo SUS**, não sendo, portanto disponível no serviço público nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

O medicamento Metoprolol **é fornecido pelo SUS**, sendo, portanto disponível no serviço público succinato de metoprolol em comprimidos de liberação prolongada de 25mg, 50mg e 100mg e consta no Componente Básico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

O medicamento ácido acetilsalicílico **é fornecido pelo SUS**, sendo, portanto disponível no serviço público em comprimidos de 100mg e consta no Componente Básico da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

O medicamento rosuvastatina **não é fornecido pelo SUS**, não sendo, portanto disponível no serviço público nem consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.



9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Existe um relatório de recomendação da CONITEC (2018) sobre Diretrizes Brasileiras para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

O tratamento farmacológico contemplado na diretriz inclui: Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), Antagonistas do receptor da angiotensina II (ARA II), Betabloqueadores, Antagonista da aldosterona, Hidralazina+isossorbida, Digitalico e Diuréticos.

10) Custo dos medicamentos

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
CLOR. DILTIAZEN (EMS) 60 MG COM CT FR PLAS OPC X 25	R\$ 10,46	R\$ 8,35	R\$ 12,76	R\$ 11,00	R\$ 132,00
<p>PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo</p>					



Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
PROCORALAN® IVABRADINA (S SERVIER DO BRASIL) 7,5 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 28	R\$ 47,82	R\$ 38,18	R\$ 59,92	R\$ 50,00	R\$ 600,00
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
ROSUVASTATINA CALCICA (ACHÉ S FARMACÊUTICOS S.A.) 10 MG COM REV CT BL AL AL X 30	R\$ 78,20	R\$ 62,43	R\$ 95,37	R\$ 80,00	R\$ 960,00
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

11) Conclusões



A prescrição médica Diltiazem 60mg 02cp ao dia, Anlodipina 5mg 01cp ao dia, Ivabradina (Procoralan®) 7,5mg 01cp ao dia, Metoprolol (Selozok®) 100mg 01cp ao dia, Ácido acetilsalicílico (Aspirina® prevent) 100mg 01cp ao dia e Rosuvastatina 10mg 01cp ao dia têm indicação **aprovada em bula para o tratamento do quadro clínico do paciente em questão. São medicamentos de uso oral com indicações aprovadas pela ANVISA em adultos conforme consta no item 06.** Os medicamentos Diltiazem Ivabradina e Rosuvastatina **não são fornecidos pelo SUS**, não sendo, portanto disponíveis no serviço público nem constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020. Os medicamentos anlodipina, metoprolol e ácido acetilsalicílico **são fornecidos pelo SUS**, sendo, portanto disponíveis no serviço público e constam no Componente Básico e Especializado da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020. **O SUS disponibiliza outros medicamentos eficazes para o tratamento da IC e dislipidemia conforme consta no item 05.**

Questionamentos do Magistrado:

a) Há evidências científicas de eficácia dos fármacos apontados para o caso em exame? Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente?

Sim existem evidências científicas sobre eficácia dos medicamentos solicitados.

Não existe cura para as patologias relatadas, Cardiopatia Hipertrofica Obstrutiva, Angina estável, Dislipidemia, HAS e ICC Classe funcional II, no relatório médico.

Diltiazem



Contraindicações: Hipersensibilidade ao diltiazem, Gravidez, Hipotensão arterial severa (sistólica <90mmHg), Bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau na ausência de marca-passo artificial funcionando, Doença do nó sinusal, Infarto agudo do miocárdio, Congestão pulmonar.

Segundo Diretriz Européia (ESC) o Diltiazem ou verapamil **não são recomendados** em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC) com FE reduzida (ICFEr) porque podem aumentar o risco de piora da IC e hospitalização. (Classe III = evidência ou concordância geral de que o tratamento ou procedimento dado não é útil/eficaz e, em alguns casos pode ser prejudicial.)

Anlodipina

Contraindicações e advertências:

Não se deve usar se há hipersensibilidade às diidropiridinas (classe de medicamentos a que pertence o anlodipino, princípio ativo do medicamento), ao anlodipino ou a qualquer componente da fórmula. Advertências: Insuficiência hepática e Insuficiência cardíaca: se você tem insuficiência cardíaca de origem não isquêmica, o anlodipino deve ser administrado com cuidado. Para indivíduos com insuficiência cardíaca, existe um aumento do número de casos de edema (acúmulo de líquido) pulmonar.

Ivabradina (Procoralan®) é contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade à ivabradina ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Frequência cardíaca em repouso abaixo de 70 batimentos por minuto antes do tratamento;
- Choque cardiogênico;



- Infarto agudo do miocárdio;
- Hipotensão grave (<90/50 mmHg);
- Insuficiência hepática grave;
- Síndrome do nódulo sinusal;
- Bloqueio sino-atrial;
- Insuficiência cardíaca aguda ou instável;
- Pacientes dependentes de marca-passo (frequência cardíaca imposta exclusivamente pelo marca-passo);
- Angina instável;
- Bloqueio átrio-ventricular de 3° grau;
- Associação com potentes inibidores do citocromo P450 3A4, tais como os antifúngicos azol (cetoconazol, itraconazol), antibióticos macrolídeos (claritromicina, eritromicina via oral, josamicina, telitromicina), inibidores da protease do HIV (nelfinavir, ritonavir) e nefazodona;
- Associação com verapamil ou diltiazem que são inibidores moderados do CYP3A4 com propriedades de redução da frequência cardíaca;
- Gravidez, lactação e mulheres em idade fértil que não estejam usando métodos contraceptivos adequados (Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.).

Metoprolol (Selozok®) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao Succinato de Metoprolol, aos demais componentes da fórmula ou a outros betabloqueadores. Bloqueio atrioventricular de grau II ou de grau III, pacientes com insuficiência cardíaca não compensada instável (edema pulmonar, hipoperfusão ou hipotensão), e pacientes com terapia inotrópica contínua ou intermitente agindo através de agonista do receptor beta, bradicardia



sinusal clinicamente relevante, síndrome do nó sino-atrial (a não ser que um marcapasso permanente esteja em uso), choque cardiogênico e arteriopatia periférica grave. O Succinato de Metoprolol não deve ser administrado em pacientes com suspeita de infarto agudo do miocárdio, enquanto a frequência cardíaca for < 45 batimentos/minuto, o intervalo PQ for $> 0,24$ segundos ou a pressão sistólica for < 100 mmHg.

Ácido acetilsalicílico (Aspirina® prevent) não deve ser utilizado nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade (alergia) ao ácido acetilsalicílico ou a outros medicamentos da mesma classe da Aspirina® (salicilatos) ou a qualquer outro componente do medicamento. Se não tiver certeza de ser alérgico ao ácido acetilsalicílico, consulte o seu médico;
- Histórico de crise de asma induzida pela administração de salicilatos ou outras substâncias de ação semelhante, especialmente anti-inflamatórios não-esteroidais;
- Úlceras do estômago ou do intestino (úlceras gastrintestinais agudas);
- Tendência para sangramentos (diátese hemorrágica);
- Alteração grave da função dos rins (insuficiência renal grave);
- Alteração grave da função do fígado (insuficiência hepática grave);
- Alteração grave da função do coração (insuficiência cardíaca grave);
- Tratamento com metotrexato em doses iguais ou superiores a 15 mg por semana;
- Último trimestre de gravidez.

Rosuvastatina é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à Rosuvastatina Cálcica ou aos outros componentes da fórmula. Rosuvas-



tatina Cálctica é contraindicado para pacientes com doença hepática ativa. Rosuvastatina Cálctica é contraindicado durante a gravidez, na lactação, e em mulheres com potencial de engravidar que não estão usando métodos contraceptivos apropriados. Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

b) Há possibilidade de substituição por outros fármacos que sejam fornecidos pelo SUS que produzam os mesmos efeitos do fármaco prescrito?

Sim.

Alternativamente ao Diltiazem, o SUS oferece: **anlodipino, nifedipino e verapamil (que fazem parte da mesma classe farmacológica do diltiazem), digoxina, propranolol, metoprolol, carvedilol atenolol, enalapril, captopril, metildopa, losartana, amiodarona, propafenona, hidralazina, furosemida e isossorbida**, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

O SUS disponibiliza outros fármacos da classe das estatinas (rosuvastatina), usado para tratar a hipercolesterolemia e prevenir doenças cardiovasculares através do componente especializado como a **pravastatina** sódica em comprimidos de 10mg, 20mg e 40mg assim como a **lovastatina** em comprimidos de 10mg, 20mg e 40mg e através do componente básico, a **sinvastatina** em comprimidos de 10mg, 20mg e 40mg.

O SUS não disponibiliza a Ivabradina para o tratamento farmacológico da IC, mas disponibiliza outras classes de medicamentos como: **Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), Antagonistas**



do receptor da angiotensina II (ARA II), Betabloqueadores, Antagonista da aldosterona, Hidralazina+isossorbida, Digitálico e Diuréticos.

c) Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?

As Sociedades Científicas Européia, Americana (*European Society of Cardiology, American Heart Association, American College of Cardiology*) e Brasileira em suas diretrizes no tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC) ressaltam que a Ivabradina não é droga de primeira escolha no tratamento da IC. A Ivabradina pode ser adicionada à terapia padrão em pacientes com ritmo sinusal, FEVE $\leq 35\%$, classe funcional NYHA II-IV, e uma frequência cardíaca ≥ 70 bpm com dose máxima tolerada de betabloqueador, no intuito de reduzir hospitalizações por IC (Classe IIa, Nível de Evidência B). As diretrizes recomendam ainda que seu uso pode também ser considerado em pacientes que não toleram o uso de betabloqueadores (Classe IIb, nível de evidência C).

d) Os fármacos prescritos têm registro na ANVISA e são disponibilizados pelo SUS?

Todos os medicamentos solicitados têm registro na ANVISA (vide item 06).

Os medicamentos Diltiazem, Ivabradina e Rosuvastatina não são fornecidos pelo SUS, não sendo, portanto, disponíveis no serviço público nem constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020. Os medicamentos anlodipina, metoprolol e ácido acetilsalicílico são fornecidos pelo SUS, sendo, portanto disponíveis no



serviço público e constam no Componente Básico e Especializado da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020.

- e) **Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?**

Sim. Vide quesito anterior (B)

- f) **Existem outros fármacos mais baratos mesmo não disponibilizados pelo SUS e que tenham registro na ANVISA?**

Não

- g) **Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso dos fármacos cuja disponibilização fora requerida nos autos?**

Sim. Vide itens 2, 3, e 4.

- h) **Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que os fármacos prescritos e requeridos judicialmente são imprescindíveis ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade?**

No caso em questão não foram apresentados elementos técnicos indicativos de imprescindibilidade do uso específico dos medicamentos requeridos (Diltiazem Ivabradina e Rosuvastatina) em detrimento das opções terapêuticas disponíveis na rede pública.

12) Referências



Diltiazem. Bula. ANVISA

Anlodipina. Bula. ANVISA

Procoralan[®]. Bula. ANVISA

Selozok[®]. Bula. ANVISA

Aspirina[®] Prevent. Bula. ANVISA

Rosuvastatina. Bula. ANVISA

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Câmara de Regulação – CMED Secretaria Executiva. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. PREÇO FÁBRICA (PF) E PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (PMVG). Atualizada em 07/01/2020.

Marco Aurélio Dias da Silva. Tratamento Clínico, Elétrico e Cirúrgico da Cardiomiopatia Hipertrófica; Arq Bras Cardiol volume 66 (nº 2), 1996 São Paulo, SP.

Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, Sposito A, Sousa AC, Chaves AJ, Markman B, Caramelli B, Vianna CB, Oliveira CC, Meneghetti C, Albuquerque DC, Stefanini E, Nagib E, Pinto IMF, Castro I, Saad JA, Schneider JC, Tsutsui JM, Carneiro JKR, Torres K, Piegas LS, Dallan LA, Lisboa LAF, Sampaio MF, Moretti MA, Lopes NH, Coelho OR, Lemos P,



Santos RD, Botelho R, Staico R, Meneghello R, Montenegro ST, Vaz VD. Diretriz de Doença Coronária Estável. Sociedade Brasileira de Cardiologia. ISSN-0066-782X. Volume 103, Nº 2, Supl. 2, Agosto 2014.

Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, Bortolotto LA, Franco RJS, Poli-de-Figueiredo CE, Jardim PCBV, Amodeo C, Barbosa ECD, Koch V, Gomes MAM, Paula RB, Póvoa RMS, Colombo FC, Ferreira Filho S, Miranda RD, Machado CA, Nobre F, Nogueira AR, Mion Júnior D, Kaiser S, Forjaz CLM, Almeida FA, Martim JFV, Sass N, Drager LF, Muxfeldt E, Bodanese LC, Feitosa AD, Malta D, Fuchs S, Magalhães ME, Oigman W, Moreira Filho O, Pierin AMG, Feitosa GS, Bortolotto MRFL, Magalhães LBNC, Silva ACS, Ribeiro JM, Borelli FAO, Gus M, Passarelli Júnior O, Toledo JY, Salles GF, Martins LC, Jardim TSV, Guimarães ICB, Antonello IC, Lima Júnior E, Matsudo V, Silva GV, Costa LS, Alessi A, Scala LCN, Coelho EB, Souza D, Lopes HF, Gowdak MMG, Cordeiro Júnior AC, Torloni MR, Klein MRST, Nogueira PK, Lotaif LAD, Rosito GBA, Moreno Júnior H. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão arterial. Arq Bras Cardiol 2016; 107(3Supl.3):1-83

Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, Bertolami A, Pereira AC, Lottenberg AM, Sposito AC, Chagas ACP, Casella-Filho A, Simão AF, Alencar Filho AC, Caramelli B, Magalhães CC, Magnoni D, Negrão CE, Ferreira CES, Scherr C, Feio CMA, Kovacs C, Araújo DB, Calderaro D, Gualandro DM, Mello Junior EP, Alexandre ERG, Sato IE, Moriguchi EH, Rached FH, Santos FC, Cesena FHY, Fonseca FAH, Fonseca HAR, Xavier HT, Pimentel IC, Giuliano ICB, Issa JS, Diamant J, Pesquero JB, Santos JE, Faria Neto JR, Melo Filho JX, Kato JT, Torres KP, Bertolami MC, Assad MHV, Miname MH, Scartezini M, Forti NA, Coelho OR, Maranhão RC, Santos Filho RD, Alves RJ,



Cassani RL, Betti RTB, Carvalho T, Martinez TLR, Giraldez VZR, Salgado Filho W. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76

Ivabradina para o tratamento de insuficiência cardíaca crônica moderada a grave em indivíduos com frequência cardíaca ≥ 70 bpm e que toleram menos de 50% da dose alvo recomendada de agentes betabloqueadores. Relatório de Recomendação CONITEC. Março de 2016.

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875–885.

Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, Reil J-C, Swedberg K, Tavazzi L. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013;102:11–22.

2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed Butler, Donald E. Casey, Monica M. Colvin, Mark H. Drazner, Gerasimos S. Filippatos, Gregg C. Fonarow, Michael M. Givertz, Steven M. Hollenberg, JoAnn Lindenfeld, Frederick A. Masoudi, Patrick E. McBride, Pamela N. Peterson, Lynne Warner Stevenson, Cheryl Westlake. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug, 70 (6) 776-803.



2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200, doi:10.1093/eurheartj/ehw128

Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). *Arq Bras Cardiol.* 2018; 111(3):436-539.

Diretrizes Brasileiras para insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Relatório de Recomendação. CONITEC. Outubro de 2018.